

Artículo de Revisión

Marcadores de disfunción ventricular y daño miocárdico en deportes de ultrarresistencia

Markers of ventricular dysfunction and myocardial damage in ultra-endurance sports

Roque González

Instituto de Cardiología de Tucumán (IdeC) - Rehabilitación Cardiovascular del Tucumán (ReCaT). Tucumán, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 12 de Diciembre de 2019

Aceptado después de revisión el

9 de Enero de 2020

www.revistafac.org.ar

El autor declara no tener conflicto de intereses

Palabras clave:

Ultrarresistencia.

Ultramaratón.

Troponina.

Pro-BNP.

RESUMEN

Existe suficiente evidencia para vincular las enfermedades neurocognitivas con la hipertensión arterial. En particular, la presión arterial elevada en la edad media de la vida con el riesgo de deterioro cognitivo y demencia en la edad avanzada. Con el aumento en la expectativa de vida, la prevalencia de la hipertensión arterial aumenta y más personas sufren deterioro cognitivo, demencia o enfermedad de Alzheimer. Es así que, la Asociación Internacional de Alzheimer reconoció a la hipertensión arterial como el principal factor de riesgo vascular modificable para desarrollar deterioro cognitivo y demencia. Dado que las causas de la demencia incluyen una compleja interacción entre factores de riesgo vasculares y no vasculares, la terapia anti-hipertensiva podría ocupar un papel destacado tanto en la prevención del deterioro cognitivo, así como en disminuir el riesgo de demencia más allá de la presencia de un ataque vasculo-encefálico. Dada la creciente incidencia de demencia en todo el mundo y su impacto adverso en la salud pública, el control de la presión arterial podría minimizar el riesgo o retrasar la aparición de deterioro cognitivo, reduciendo así la carga de demencia. Por tales motivos que, el Grupo de Trabajo Hipertensión y Cerebro de la Sociedad Europea de Hipertensión, ha decidido escribir una breve revisión no sistemática sobre el tema.

Markers of ventricular dysfunction and myocardial damage in ultra-endurance sports.

ABSTRACT

In recent years, ultra-endurance sports have become mass phenomena. Their growing popularity contrasts with epidemiological evidence that suggests that very intense or prolonged physical exercise may not be as beneficial as moderate one. On the other hand, it is known that markers of myocardial damage and ventricular dysfunction, such as troponins and natriuretic peptides, may rise soon after exhausting sports events, particularly in ultra-endurance disciplines. As might be expected, some authors have suggested that extremely intense or prolonged exercise could be harmful to athletes' health and that the presence of high levels of these markers in plasma may mean myocardial injury or ventricular dysfunction. This article aims to review and summarize the bibliography related to the topic, to describe the proposed mechanisms that try to explain how and why the physical exercise associated with other variables may trigger the values of these biomarkers. The factors proposed to be responsible for such elevation were also analyzed and we offer an interpretation of such phenomenon. Also, the experience of our working group on the subject is briefly commented, as we think the results may help in understanding this intriguing phenomenon, which should be known and recognized by the medical community to avoid clinical mismanagement before athletes with these laboratory findings.

Keywords:

Ultra-endurance

Ultramarathon.

Troponin.

Pro-BNP.

INTRODUCCIÓN.

Hoy, las competiciones de ultrarresistencia (eventos deportivos que duran más de tres horas) se han convertido en un fenómeno masivo. Dentro de este extenso grupo de dis-

ciplinas, se incluyen triatlones, carreras ciclistas, ultramaratones e incluso maratones. Actualmente, los participantes son contados por cientos o miles, y esta tendencia crece año tras año¹.

Un hallazgo impactante en estas carreras extremas ha llamado la atención de la comunidad médica: los atletas en estas disciplinas pueden aumentar los niveles de marcadores bioquímicos de daño miocárdico y / o disfunción ventricular. Esta asociación entre elevación de los marcadores plasmáticos de enfermedades cardiovasculares y ejercicio extenuante ha fomentado un debate intenso en la comunidad científica acerca del posible efecto perjudicial de las competencias de ultrarresistencia en la salud humana.

Por otro lado, los ultramaratones de altura, son prueba en las que se suman las dificultades características de la ultrarresistencia, y el estrés físico-psíquico que implica un ejercicio en altura, lo que las convierte en competencias extremadamente exigentes².

ACTIVIDAD FÍSICA Y SALUD CARDIOVASCULAR

El controvertido planteo que sugiere la posibilidad de que el ejercicio en ciertas condiciones, como los altos volúmenes asociados con alta intensidad, pueda ser perjudicial a la salud humana³, no puede, ni intenta contradecir la evidencia abrumadora que respalda los efectos beneficiosos de la actividad física, en la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares⁴.

Pero un número creciente de informes sugiere que las características del ejercicio óptimo para mejorar la salud cardiovascular y la longevidad pueden diferir de las necesarias para lograr la capacidad cardiorrespiratoria de un atleta de resistencia. Las recomendaciones en prevención cardiovascular sugieren cargas e intensidades moderadas, la mayoría de los días de la semana, ya que con ello se ha demostrado reducir en los eventos cardiovasculares y la mortalidad general en relación a una población sedentaria⁵. Pero incrementar esas cargas diarias de ejercicio a varias horas de alta intensidad no garantiza aumentar estos beneficios proporcionalmente, y existe evidencia epidemiológica que sugiere que los ejercicios de alta intensidad o altos volúmenes de actividad física pueden disminuir los efectos saludables del ejercicio moderado⁶. Los deportistas de ultra resistencia serían los más expuestos, ya que las dosis extremas de trabajo físico requeridas para entrenar y competir en estas disciplinas podrían ser excesivas⁷ y, por lo tanto, tener consecuencias patológicas⁸.

TROPONINAS: MARCADORES DE LESIÓN MIO-CÁRDICA Y SU RELACIÓN CON EL EJERCICIO

La elevación de los niveles de troponina puede observarse incluso después de carreras relativamente cortas, como 10 km⁹, y representa uno de los aspectos más controvertidos e interesantes relacionados con las respuestas al ejercicio.

Las troponinas juegan un papel central para el diagnóstico y la estratificación pronóstica de los síndromes coronarios, sin embargo, como se ha referido, estos marcadores también pueden aumentar después de las actividades deportivas¹⁰. Estos resultados han descrito después de diferentes estímulos físicos^{11,12,13} y pueden o no estar asociados a una disfunción ventricular transitoria, llamada por algunos

autores como "fatiga cardíaca"¹⁴. Actualmente, son determinaciones altamente cardioespecíficas y han mejorado sustancialmente su sensibilidad y especificidad en comparación con las pruebas originales¹⁵. A pesar de su reconocida utilidad en el contexto clínico, la interpretación de su elevación después de diferentes pruebas atléticas sigue siendo controversial y a veces errónea. Así, atletas descompensados han sido invadidos médicamente sin necesidad, como fruto de una mala interpretación de estos fenómenos¹⁶.

Se han propuesto numerosas explicaciones para justificar la elevación de troponinas después del ejercicio físico, pero existen pocas evidencias para apoyar definitivamente cualquiera de los mecanismos propuestos.

Es necesario recordar que además de la troponina que forma parte de la estructura muscular cardíaca, hay una pequeña porción citoplasmática libre. Se ha postulado que la actividad física intensa y / o prolongada causaría una mayor permeabilidad sarcolémica, lo que facilitaría la liberación de esa troponina libre por difusión pasiva al compartimento extracelular. Este fenómeno podría desencadenarse por la agresión de radicales libres al sarcolema, por estimulación de las integrinas relacionadas con el alargamiento mecánico o por la formación de micro burbujas en la membrana sarcolémica inducida por isquemia transitoria¹⁷, o incluso podría deberse al aumento de la permeabilidad de la membrana producida por los cambios en el equilibrio ácido base del medio¹⁸. También se propuso que este fenómeno puede resultar del mayor estrés mecánico en los cardiomiocitos. Procesos similares se han descrito en los músculos esqueléticos post-ejercicio y hoy considerados fisiológicos. Este mecanismo no patológico favorecería el desarrollo de hipertrofia adaptativa en el músculo esquelético y lo mismo podría sugerirse en el miocardio. Los estímulos mecánicos provocarían "heridas celulares" transitorias en la membrana sarcolémica, y es probable que la elevación de las troponinas refleje la activación de las respuestas celulares que darían como resultado una hipertrofia cardíaca adaptativa^{19,20}. Es necesario recordar que, aunque todavía se desconoce el mecanismo preciso de su producción, la fugacidad del fenómeno, la ausencia de manifestaciones clínicas o el buen pronóstico a largo plazo hacen pensar que estos hallazgos representarían una respuesta adaptativa a estos estímulos atléticos extremos (Donnellan 2018).

BNP Y NT PRO-BNP: MARCADORES DE DISFUNCIÓN VENTRICULAR EN ATLETAS

Por su lado, la prohormona amino terminal NT Pro-BNP (Pro-BNP) también desempeña actualmente un papel central en la evaluación, tratamiento y pronóstico de diferentes patologías, como los síndromes coronarios, insuficiencia cardíaca, entre otras y NT Pro-BNP es actualmente el biomarcador elegido con más frecuencia en la evaluación de la disfunción ventricular²¹. Estas moléculas se producen principalmente por estiramiento miocítico y, por lo tanto, sus niveles aumentan en situaciones de sobrecarga de presión o volumen ventricular.

La carrera se considera, desde un punto de vista biomecánico, una actividad fisiológica para los humanos, y al aumentar la actividad cardiovascular y así los volúmenes y presiones ventriculares, es esperable fisiológicamente, que los péptidos natriuréticos eleven sus niveles plasmáticos al correr largas distancias y por ello, ya fue considerado como una respuesta "parafisiológica"²². Sin embargo, la gran disparidad en los resultados de estudios posteriores dificultó la interpretación de este fenómeno. Así, algunos autores informaron a todos sus atletas con elevación de Pro-BNP (Scott 2009), mientras que en otros trabajos, por el contrario, ningún atleta había elevado los valores Pro-BNP²³. Esta disparidad en los resultados entre diferentes grupos de trabajo se observa en la revisión de Vilela, en la que se informó que más de un tercio de los atletas aumentó los niveles de NT Pro-BNP²⁴.

Entre los factores que favorecerían la elevación de péptidos natriuréticos en atletas, algunos autores destacaron la altitud, pero los resultados no son coincidentes. Mientras que Scharhag en 2005 y Scott en 2009, encontraron alta prevalencia de Pro-BNP elevado, Banfi solo reporta a 2 atletas del total de 15 con ese hallazgo²⁵. Al parecer, la altitud por sí misma, no es suficiente para modificar los niveles de péptidos natriuréticos.

Los datos en ultramaratón son escasos. Hew Butler²⁶, Salvagno en 2014 y Tchou²⁷ reportaron aumento en los péptidos natriuréticos en relación directa con la duración de la carrera y la revisión mencionada, informa que el 35,9% aumentó los valores de Pro-BNP, sin embargo, de esta población, solo 42 eran corredores de ultramaratón (Vilela 2015).

Como puede apreciarse, la evidencia publicada sugiere que la elevación de Pro-BNP es desencadenada o favorecida por el ejercicio. Esta respuesta, parece ser más frecuente en carreras de larga duración y ser rápidamente reversible. Por el momento, no hay datos confiables para relacionar estos resultados con daño cardiovascular o patología definitiva. Este fenómeno podría depender de varios factores, como el nivel de entrenamiento, el grado de experiencia en disciplina deportiva, el género, el índice de masa corporal, entre otros y podría ser una respuesta compensatoria a la sobrecarga de volumen y presión que imponen estas disciplinas (Tchou 2009).

DURACIÓN E INTENSIDAD DE LOS ESTÍMULOS

La duración e intensidad del ejercicio son variables poco conocidas y muy debatidas como causas de elevación de troponina y Pro-BNP. Aunque no siempre es factible evaluar estos dos aspectos de la carga de ejercicio por separado, algunos autores han sugerido que los niveles de troponina se verían afectados principalmente por la intensidad del ejercicio, a pesar de que son reconocidas las dificultades para determinarla²⁸.

Se ha reportado que al completar una carrera a intensidades bajas, solo el 10% de los competidores elevó los niveles de troponina²⁹. Mehta³⁰ y Neilan³¹, coincidieron en encontrar menores valores de troponina en los corredores

mejor entrenados, y proponen que para ellos una competencia representaría menos esfuerzo o sería menos intensa. Shave³² y Fu³³ también remarcan el papel determinante de la intensidad del ejercicio en relación a los niveles de troponina, mientras que Legaz-Arrese informó que, con una duración similar, la intensidad afectó las concentraciones de troponina, pero no los niveles de Pro-BNP (Legaz-Arrese 2011).

Por su parte, Scott en 2009 y Kim³⁴ evaluando exclusivamente a ultramaratonistas, encontraron marcados aumentos de Pro-BNP, pero pocos o ninguna variación en troponina.

Como se puede ver de los estudios mencionados, a pesar de las diferentes metodologías y muestras estudiadas, los datos sugieren que la elevación de los valores de troponina parece ser favorecida por ejercicios intensos, mientras que los niveles de Pro-BNP parecen aumentar a medida que la carrera se hace más larga.

Si bien inicialmente el aumento concomitante de los marcadores de daño miocárdico y de disfunción ventricular preocupó considerablemente, la mayoría de los autores no ha encontrado asociación en el comportamiento de los marcadores, por lo que actualmente se considera que no existe una relación entre los mecanismos que producen la elevación de troponina y los péptidos natriuréticos³⁵ y son escasos los reportes no concuerdan en este sentido^{36,37}.

ULTRA-MARATÓN DE MONTAÑA

Los ultramaratones de montaña son eventos únicos y sus características las convierten en las pruebas atléticas más exigentes. La altitud es uno de los mayores obstáculos, aún más cuando los atletas se encuentran adaptados. A más de 1500 metros, los ejercicios provocan una serie de respuestas que intentan evitar la hipoxemia. Ello provoca una respuesta vaso reactiva en la arteria pulmonar, lo que a su vez aumenta el estrés parietal, particularmente en el ventrículo derecho³⁸. Esta situación de estrés fisiológico extremo favorecería la elevación de los niveles plasmáticos de péptidos natriuréticos y troponina.

Existe escasa bibliografía específica en éste tópico. Dávila-Román reportó que más de un tercio de los corredores presentaron sibilancias, signos de hipertensión pulmonar en el Doppler y evidencia ecocardiográfica de dilatación y disfunción del ventrículo derecho³⁹. Khodaei informó en 2015 aumento significativo en los valores de troponina, y hasta el 30% de esta población excedió el umbral clínico propuesto para el daño miocárdico. Este hallazgo es sorprendente, ya que estas carreras, debido a que son tan extensas, se ejecutan con una intensidad de ejercicio relativamente baja, no favoreciendo este fenómeno.

Con respecto a los péptidos natriuréticos, debe recordarse que los estudios basados en ultrarresistencia sugieren que sus valores aumentarían de manera directamente proporcional a la duración del trabajo y que la intensidad los afectaría en menor medida (Khodaei 2015), pero las ultramaratones de montaña se caracterizan por ser extremadamente extensas e intensas⁴⁰.

Por todo ello, estas carreras se consideran un modelo

de competencia muy apropiado para evaluar el comportamiento de los biomarcadores de daño miocárdico y de disfunción ventricular. Dentro de este marco teórico, nuestro grupo planteó la hipótesis de que las altas demandas de una ultramaratón en altitud, facilitarían la elevación de troponina y NT Pro-BNP plasmáticos.

Para ello, se determinaron las respuestas plasmáticas en una ultramaratón de montaña en 20 corredores, 6 de ellos mujeres no acostumbrados a la altitud. Después de competir durante más de 10 horas y con más de 55 km cubiertos en promedio y con un ascenso acumulado de 3.000 metros, los marcadores de daño miocárdico y de disfunción ventricular aumentaron significativamente. El 95% de los atletas presentaron valores de NT Pro-BNP por encima del punto de corte para insuficiencia cardíaca, mientras que todos los competidores estudiados presentaron valores por encima del límite de referencia para troponina T, con 80% de ellos por encima del valor diagnóstico para infarto. Ambas determinaciones recuperaron valores cercanos a los iniciales en 24 horas. Es posible que la conjunción de altitud, ultramaratón y características de muestra (atletas jóvenes no entrenados en altitud, con poca experiencia en la disciplina deportiva y volúmenes de entrenamiento bajos en comparación con otros grupos de ultramaratón) hayan facilitado estos particulares hallazgos. Esta respuesta plasmática extrema, así como la falta de clínica y / o eventos en el seguimiento sugieren fuertemente, mecanismos adaptativos y no daño a las estructuras o funciones cardíacas.

CONCLUSIONES

La presencia de marcadores de daño miocárdico y disfunción ventricular elevados en atletas ha preocupado a la comunidad médica. Las carreras de ultrarresistencia hoy son comunes, y por ello, estos hallazgos pueden ser muy frecuentes, y si son malinterpretados, pueden provocar errores en el manejo clínico de estos deportistas. Aunque los mecanismos y la importancia clínica de tales resultados aún se desconocen, su transitoriedad, la falta de eventos o efectos negativos en el seguimiento, hace pensar que pueden ser parte de mecanismos de adaptación. Finalmente, si estos hallazgos representan cambios potencialmente nocivos en la estructura y el funcionamiento del miocardio o son simplemente reflejos fisiológicos adaptativos que muestran aspectos previamente desconocidos del corazón del atleta, solo será posible saberlo cuando estudios futuros profundicen en estas intrigantes respuestas al deporte de ultrarresistencia

BIBLIOGRAFÍA

- Lamppa R, Yoder T. State of the Sport – Part III: U.S. Race Trends. **2013** Running USA.
- Balducci P, Cléménçon M, Trama R, et al. Performance factors in a mountain ultramarathon. *Int J Sports Med.* **2017**; 38 (11): 819-26.
- La Gerche A, Heidebuchel H. Can intensive exercise harm the heart? You can get too much of good thing". *Circulation* **2015**; 130: 992-1002.
- Darren E, Warburton C, Whitney N, et al. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* **2015**; 174 (6): 801-9.

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* **2016**; 252: 207-74.
- Schnohr P, O'Keefe JH, Marott JL, et al. Dose of jogging and long-term mortality: The Copenhagen City Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* **2016**; 252: 207-74.
- Schnohr P, O'Keefe JH, Marott JL, et al. Dose of jogging and long-term mortality: The Copenhagen City Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* **2016**; 252: 207-74.
- Frassl W, Kowoll R, Katz N, et al. Cardiac Markers (BNP, NT-Pro-BNP, Troponin I, Troponin T) in female amateur runners before and up until three days after a marathon. *Clin Lab* **2008**; 54: 81-87.
- O'Keefe JH, Lavie CJ. Run for your life at a comfortable speed and not too far. *Heart* **2013**; 99 (8): 516-19.
- Tolkin L, Goldstein B, Rott D. Elevation of cardiac troponin T after running Is not limited to maratón runners. *Cardiology* **2009**; 112: 188-90.
- Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, et al. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem* **2009**; 55 (1): 101-108.
- Khodae M, Spittler J, VanBaak K, et al. Effects of Running an Ultramarathon on Cardiac, Hematologic, and Metabolic Biomarkers *Int J Sports Med* **2015**; 36: 867-71.
- Scott JM, Esch BT, Shave R, et al. Cardiovascular consequences of completing a 160-km ultramarathon. *Med Sci Sports Exerc* **2009**; 41: 26-34.
- Salvagno G, Schena F, Gelati M, et al. The concentration of high-sensitivity troponin I, galectin-3 and NT-proBNP substantially increase after a 60-km ultramarathon. *Clin Chem Lab Med* **2014**; 52 (2): 267-72.
- Oxborough D, Birch K, Shave R, George K. Exercise-induced cardiac fatigue- a review of the echocardiographic literature. *Echocardiography* **2009**; 27 (9): 1130-40.
- Giannitsis E, Roth HJ, Leithauser RM, et al. New highly sensitivity assay used to measure cardiac troponin T concentration changes during a continuous 216-km marathon. *Clin Chem*; **2009**; 55: 590-92.
- Eijsvogels TM, Shave R, van Dijk A, et al. Exercise-induced cardiac troponin release: real-life clinical confusion. *Curr Med Chem* **2011**; 18 (23): 3457-61.
- Donnellan E, Phelan D. Biomarkers of cardiac stress and injury in athletes: what do they mean? *Current Heart Failure Reports* **2018**; 15 (2): 116-22.
- Hultman E, Sahlin K. Acid-base balance during exercise. *Exerc Sport Sci Rev* **1980**; 8: 41-128.
- Middleton N, George K, Whyte G, et al. Cardiac troponin T release is stimulated by endurance exercise in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* **2008**; 52 (22): 1813-14.
- Koller A, Schobersberger W. Post-exercise release of cardiac troponins. *J Am Coll Cardiol* **2004**; 53 (15): 1341.
- McKie PM, Rodeheffer RJ, Cataliotti A, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure. *Hypertension* **2006**; 47 (5): 874-80
- Scharhag J, Herrmann M, Urhausen A, et al. Independent elevations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in endurance athletes after prolonged strenuous exercise. *Am Heart J* **2005**; 150: 1128-34.
- Legaz-Arrese A, George K, Carranza-García L, et al. The impact of exercise intensity on the release of cardiac biomarkers in marathon runners. *Eur J Appl Physiol* **2011**; 111: 2961-67.
- Vilela EM, Bettencourt-Silva R, Nunes JP, Ribeiro VG. BNP and NT-proBNP elevation after running--a systematic review. *Acta Cardiol* **2015**; 70 (5): 501-9.
- Banfi G, Lippi G, Susta D, et al. NT-proBNP concentrations in mountain marathoners. *J Strength Cond Res* **2010**; 24 (5): 1369-72.
- Hew-Butler T, Noakes TD, Soldin SJ, Verbalis JG. Acute changes in endocrine and fluid balance markers during high-intensity, steady-state, and prolonged endurance running: unexpected increases in oxytocin and brain natriuretic peptide during exercise. *Eur J Endocrinol* **2008**; 159: 729-37.
- Tchou I, Margeli A, Tsironi M. Growth-differentiation factor-15, endoglin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide induction in athletes participating in an ultramarathon foot race. *Biomarkers* **2009**; 14 (6): 418-22.